

Niekonwencjonalne sposoby frakcjonowania dawki promieniowania w radioterapii nowotworów głowy i szyi

Unconventional fractionation in radiotherapy of head and neck cancer patients

KRZYSZTOF SKŁADOWSKI

I Klinika Radioterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddziału w Gliwicach

Doc. dr hab. med. Krzysztof Skłodowski – od 1997 r. kierownik I Kliniki Radioterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddziału w Gliwicach. Członek wielu towarzystw medycznych, m.in. Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (od 1986 r.), *New York Academy of Sciences* (od 1995 r.), od 1992 r. – *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO), sekretarz Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (PTRO) – od 2002 r., wiceprzewodniczący Polskiej Grupy Badań Nowotworów Głowy i Szyi (od 2003 r.). Jego zainteresowania badawcze obejmują takie dziedziny, jak: radioterapia i skojarzone leczenie raka głowy i szyi, mięsaka tkanek miękkich i kości; radiobiologia kliniczna; monitorowanie i leczenie ostrych i późnych skutków radioterapii; leczenie wspomagające podczas radioterapii.

Streszczenie

Skuteczność radioterapii konwencjonalnej jest ustalona od wielu lat i dla zaawansowanych nowotworów daleko odbiega od oczekiwań. Dlatego wiele badań klinicznych w radioterapii dotyczy możliwości zwiększenia skuteczności leczenia poprzez zmianę parametrów frakcjonowania, takich jak całkowity czas leczenia, wielkość dawek frakcyjnych i czas pomiędzy nimi. Po wielu latach doświadczeń z przyspieszonym frakcjonowaniem oraz obserwacjach klinicznych, dotyczących znaczenia przerw w leczeniu, związek pomiędzy całkowitym czasem leczenia promieniami i szansą całkowitego wyjałowienia guza nowotworowego nie budzi wątpliwości. Jednak przekonanie, że w miarę wydłużania całkowitego czasu leczenia przyspieszona repopulacja klonogennych komórek nowotworowych jest czynnikiem ograniczającym skuteczność radioterapii, jest nadal jedynie dedukowane i nie zyskało bezpośredniego dowodu. Co więcej, wśród wielu badań nad skutecznością frakcjonowanego napromieniania w leczeniu chorych na raka regionu głowy i szyi, tylko niektóre wykazały zysk terapeutyczny i stały się przedmiotem randomizowanych badań klinicznych III fazy. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy i kierunki dalszych badań na temat niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki promieniowania w radioterapii chorych na nowotwory głowy i szyi, opierając się na własnych doświadczeniach z badania CAIR.

Słowa kluczowe: niekonwencjonalne frakcjonowanie radioterapii, rak głowy i szyi, CAIR.

Abstract

Over the last two decades the efficacy of many different accelerated fractionation schedules has been tested in a pilot and randomised clinical studies. Their results, especially on head and neck cancer, show that accelerated treatment has improved outcome, but in general an increased incidence and severity of acute mucosal reactions have occurred, and increasing rate of late morbidity has sometimes also observed. Furthermore, although the importance of time factor in radiotherapy of head and neck cancer is quite well documented, it is still difficult to separate the effect of treatment time from that of change in total dose, do-



se per fraction and/or interfraction intervals. This paper claims to arrange hitherto existing experiences of unconventional fractionation radiotherapy of head and neck cancer within the light of the own study designed in Gliwice, where overall treatment time is shortened by 2 weeks, giving one fraction per day, 7 days a week (CAIR).

Key words: *unconventional fractionation radiotherapy, head and neck cancer, CAIR.*

(Postępy w chirurgii głowy i szyi 2003; 2: 15–30)

Wstęp

Pod koniec lat 60. Hermens i Barendsen [1] opublikowali wyniki pionierskich badań doświadczalnych, które wykazały, że w trakcie radioterapii obserwowanej makroskopowej regresji masy guza nowotworowego towarzyszy na poziomie komórkowym intensywna repopulacja jego komórek klonogennych, które okazały się promieniooporne i przeżyły podanie frakcyjnych dawek promieniowania. Szybko uznano, że ten proces może mieć poważne implikacje kliniczne. Od tej pory zagadnienie repopulacji w guzie nowotworowym jest przedmiotem niesłabnącego zainteresowania, czego dowodem jest coraz większa liczba badań klinicznych, w tym głównie kontrolowanych [2–10]. Klinicznym pośrednim wykładnikiem tego procesu jest całkowity czas leczenia promieniami, a miernikiem – wartość części dziennej dawki promieniowania (Gy/dzień), której efekt letalny jest zrównoważony przez przyspieszony rozplem komórek klonogennych.

Wyniki licznych badań klinicznych, zarówno retrospektywnych, jak i prospektywnych wykazały, że skrócenie całkowitego czasu leczenia promieniami znacznie ogranicza niekorzystny efekt repopulacji i w ten sposób zwiększa efektywność dawki promieniowania i skuteczność leczenia, wyrażoną wzrostem odsetka trwałych wyleczeń lokoregionalnych [2, 7, 11]. Coraz powszechniejszym staje się przekonanie, że całkowity czas leczenia promieniami jest jednym z najważniejszych czynników decydujących o skuteczności radioterapii [3, 5]. Jednak dowody naukowe potwierdzające wprost tę koncepcję są nieliczne, a związek czynnika czasu z mechanizmem przyspieszonej repopulacji, chociaż wysoce prawdopodobny, jest nadal domniemany. Wynika to z faktu, że pomimo wielu obiecujących prób, nadal brak jest metody umożliwiającej ilościową ocenę repopulacji nowotworowych komórek klonogennych w warunkach klinicznych, przed i w trakcie radioterapii [12, 13]. Z kolei niejednorodność czynników histoklinicznych, przy równoczesnej zmienności fizycznych parametrów napromieniania wręcz uniemożliwia ocenę wpływu na wynik leczenia każdego z tych parametrów indywidualnie i niezależnie od pozostałych. Ponadto, analizując odpowiedź guza nowotworowego na napromienianie nie można

ignorować roli i udziału innych niż repopulacja mechanizmów radiobiologicznych (reoksygenacja, redystrybucja, naprawa uszkodzeń subletalnych, wewnątrzkomórkowa promieniowrażliwość, [14–16]) tylko dlatego, że brak jest dotychczas klinicznych metod umożliwiających ich ilościową ocenę.

Biologiczne podstawy radioterapii nowotworów

Miejscowe wyjałowienie skupisk komórek nowotworowych (*local, locoregional tumour control* – LC, LRC) jest podstawowym celem i jednocześnie kryterium skuteczności radioterapii [17, 18]. Osiągnięcie tego celu może być i nierzadko jest okupione powikłaniami popromiennymi, które mogą znacznie zmniejszyć lub nawet zniwelować spodziewany zysk terapeutyczny. Tak więc poszukiwania metod zwiększających skuteczność radioterapii nie mogą być prowadzone w oderwaniu od skrupulatnej i rzetelnej oceny ryzyka wczesnych i późnych odczynów popromiennych zdrowych tkanek.

Postęp w dziedzinie radiobiologii klinicznej, wynikający z coraz szerszej wiedzy o udziale i przebiegu biologicznych mechanizmów decydujących o odpowiedzi guza nowotworowego i zdrowych tkanek na napromienianie [16, 19–21], stwarza możliwość formułowania racjonalnych przesłanek dla planowanych modyfikacji sposobów frakcjonowania dawki promieniowania i sprawdzenia ich wiarygodności w kontrolowanych badaniach klinicznych. Szereg poglądów dotyczących znaczenia dawki całkowitej, dawki frakcyjnej, całkowitego czasu leczenia i napromienianej objętości narządów krytycznych podlega ciągłej weryfikacji [10, 22–25]. Powiększa się zbiór informacji o biologii i kinetyce wzrostu guza nowotworowego i odpowiedzi zdrowych tkanek na napromienianie [14, 26–29]. Pomimo wielu krytycznych opinii i wątpliwości, do największych osiągnięć radiobiologii, mających istotną aplikację kliniczną należy zaliczyć:

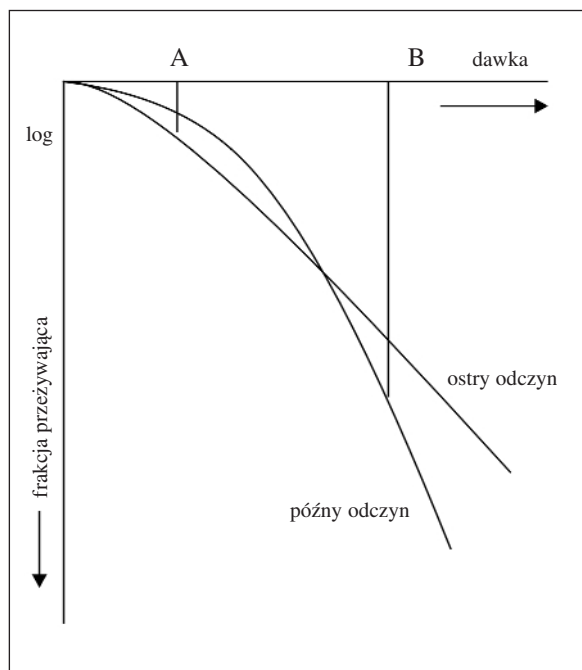
► Wykazanie, że guz nowotworowy (i część tkanek zdrowych, w których występuje ostry odczyn popromienny) charakteryzuje się odmienną wrażliwością na zmianę wartości dawki frakcyjnej niż tkanki, w których występuje późny odczyn popromienny [30]. Graficznie dokumentuje to odmienny przebieg



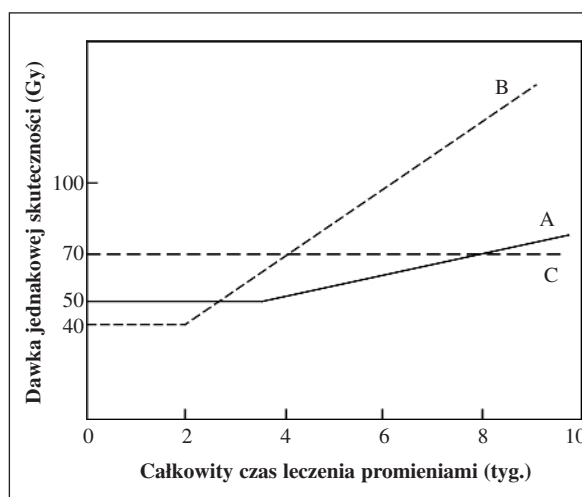
odpowiednich krzywych przeżycia komórkowego (ryc. 1.). Z przebiegu obu krzywych wynika praktyczna przesłanka kliniczna, że zmniejszenie dawki frakcyjnej wiąże się z mniejszym efektem letalnym w późno reagujących tkankach niż w guzie nowotworowym. Ta przesłanka stała się racjonalną podstawą koncepcji hiperfrakcjonowania, tj. napromieniania przy użyciu kilku (2–3) dziennych dawek frakcyjnych o wartości niższej niż 2 Gy [8, 31]. Równocześnie stwierdzono, że większe ryzyko uszkodzeń tkanek zdrowych występuje po zastosowaniu wysokich dawek frakcyjnych (powyżej 3 Gy), i stało się to przestrożą przed stosowaniem hipofrakcjonowania jako metody leczenia radykalnego [4]. Istotnym jest odróżnienie wrażliwości na zmianę wartości dawki frakcyjnej od promieniowrażliwości, która jest indywidualną i zmienną cechą guza nowotworowego i tkanek zdrowych [14–15].

Wykazanie, najpierw w badaniach retrospektywnych [9, 32–39], a następnie w kontrolowanych badaniach prospektywnych [4, 40–43], że w trakcie radioterapii dochodzi do przyspieszonej repopulacji nowotworowych komórek klonogennych, przeżywających kolejne frakcyjne dawki promieniowania. Pomimo wielu kontrowersji [44–46], powszechnie przyjęto koncepcję Withersa i wsp. [9], wg której proces przyspieszonej repopulacji rozpoczyna się ok. 3.–4. tyg. napromieniania i w kolejnych tygodniach równoważy średnio efekt letalny dawki dziennej 0,6 Gy (ryc. 2.). W tkankach reagujących ostrym odczynem, gdzie repopulacja jest fizjologicznym procesem, równoważącym ubytek wyjałowionych komórek klonogennych tych tkanek, proces repopulacji rozpoczyna się wcześniej niż w guzie nowotworowym (ok. 12.–14. dnia leczenia [47–49]) i przebiega bardziej intensywnie (średnio 1,0 Gy/dzień, a nawet do 1,8 Gy/dzień pod koniec leczenia). Pomimo wieloletnich badań parametry opisujące efekt repopulacji w guzie nowotworowym i tkankach zdrowych są jedynie dedukowane. Niemniej okazało się, że czas leczenia promieniami, którego kliniczne znaczenie było przez wiele lat niedoceniane, jest jednym z zasadniczych czynników decydujących o skuteczności tej metody leczenia. Uznano, że skrócenie całkowitego czasu leczenia promieniami może zmniejszyć niekorzystny efekt repopulacji w guzie nowotworowym i w ten sposób zwiększyć skuteczność radioterapii. Wyniki wielu badań klinicznych przeprowadzonych w ostatnich 15 latach przemawiają za słusznością tej koncepcji [3, 5, 43, 50].

Udział innych mechanizmów lub czynników radiobiologicznych, takich jak redystrybucja, naprawa uszkodzeń subletalnych, wewnątrzkomórkowa promieniowrażliwość i reoksygenacja, chociaż udokumentowany w badaniach laboratoryjnych [6, 15, 16, 26, 27, 51–53], w praktyce klinicznej pozostaje nadal domniemany [14, 54]. W ostatnich latach wzrosło zaintereso-



Ryc. 1. Krzywe przeżycia komórkowego: (A) dla tkanek wczesnie reagujących na napromienianie i guza nowotworowego, (B) dla tkanek późno reagujących

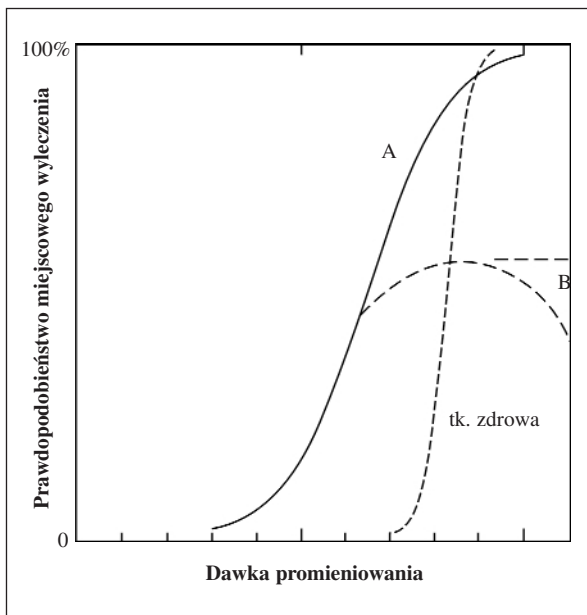


Ryc. 2. Krzywe dawek jednakowej skuteczności dla: (A) 50% prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia guza nowotworowego, (B) ostrego i (C) późnego odczynu popromiennego w funkcji całkowitego czasu napromieniania

wanie stężeniem hemoglobiny jako pośrednim wskaźnikiem stopnia utlenowania guza nowotworowego. Jednak pomimo wykazania istotnej wartości prognostycznej tego parametru [55–58] jest on nadal sporadycznie wykorzystywany w rutynowym leczeniu.

W klinice radioterapii powszechnie stosowane są dzienne, frakcyjne dawki promieniowania (df_x) w przedziale wartości 1,8–3,5 Gy, podawane do sumarycznej dawki całkowitej (*Total Dose*) w zakresie 50–70 Gy





Ryc. 3. Prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia (TCP) guza nowotworowego w funkcji dawki promieniowania: (A) krzywa dawka-efekt dla niezaawansowanego raka, (B) krzywa dawka-efekt plateau dla raka zaawansowanego

i w całkowitym czasie leczenia (*overall treatment time* – OTT), trwającym od 3 do 8 tyg. Tak szeroki zakres tzw. *standardowego* frakcjonowania jest wynikiem różnych kierunków rozwoju radioterapii w I połowie XX wieku [59]. Napromienianie przez 5 dni w tyg. objętości pierwotnego ogniska nowotworu wraz z marginesem tkanek zdrowych, w ciągu 3–4 tyg., przy użyciu kilku wiązek promieniowania jest uznaną metodą tzw. *manchesterskiej szkoły radioterapii*. Ten sposób napromieniania przyjęło i realizuje obecnie jako standard szereg krajów należących zwłaszcza do Brytyjskiej Wspólnoty Narodów (np. Wielka Brytania, Kanada i Australia) [50]. W pozostałych krajach (np. Francji, USA, Polsce) przyjęto *metodę paryską*, polegającą na napromienianiu guza wraz ze znacznie szerszym marginesem zdrowych tkanek, raz dziennie, przez 5 dni w tyg., do dawki całkowitej 60–70 Gy podawanej w 30–35 frakcjach [50].

Generalnie, na przestrzeni lat nie stwierdzono istotnej różnicy w skuteczności obydwu metod napromieniania [11, 22, 23, 46]. To powoduje, że dotąd nie ustalono precyzyjnej definicji *konwencjonalnej* radioterapii. O ile oba standardy różnią się wartościami dawek i czasem leczenia, o tyle wspólnym ich elementem jest napromienianie jedną dzienną dawką frakcyjną przez 5 dni w tyg. i taki rytm podawania dawki można uznać za podstawowe kryterium konwencjonalnego frakcjonowania (*conventional fractionation* – CF) [43, 50]. Dla każdego odstępstwa od tej reguły przyjęto określenie zmiennego lub niekonwencjonalnego frakcjonowania (*altered, unconventional fractionation* – UF) [43, 50].

Radioterapia chorych na raka jamy ustnej, gardła i krtani

Radioterapia konwencjonalna (CF)

Radioterapia jest obok chirurgii uznaną metodą radykalnego leczenia chorych na raka regionu głowy i szyi [60]. Dla wczesnych stopni zaawansowania nowotworu wybór jednej z metod zależy od preferencji i doświadczenia ośrodka leczącego i obie można uznać za równie wysoko skuteczne; pozwalają osiągnąć 75–90% wyleczeń z zachowaniem anatomii lub funkcji narządu [56, 61–65]. Obiektem szczególnego zainteresowania klinicystów są zaawansowane raki regionu głowy i szyi, dla których wyniki leczenia są od lat niezadowolające [61–63, 65–84] i leczenie radykalne przy użyciu jednej lub obu skojarzonych metod uniemożliwia zachowanie narządu u większości chorych.

Liczne badania kliniczne wykazały, że wraz ze wzrostem całkowitej dawki promieniowania zwiększa się odsetek trwałych miejscowych wyleczeń, ale tylko do pewnego pułapu dawki zależnego od lokalizacji i zaawansowania raka [24, 85, 86]. W niektórych sytuacjach klinicznych (np. duże zaawansowanie guza, długie przerwy w cyklu napromieniania) dalszy wzrost dawki nie poprawia wyników leczenia [87, 88], a ilustrująca tę zależność krzywa dawka-efekt ulega spłaszczeniu i ma przebieg horyzontalny lub może przyjąć nawet ujemne nachylenie (ryc. 3.). Takie spłaszczenie górnego odcinka krzywej dawka-efekt określane jest jako *efekt plateau* [89]. Ten niekorzystny efekt w radioterapii zwraca również uwagę na niebezpieczeństwo wzrostu ryzyka późnych powikłań w konsekwencji zwiększania dawki, co przy braku wzrostu odsetka wyleczeń, prowadzi w rzeczywistości do obniżenia zysku terapeutycznego (wskaźnik wyleczeń wolnych od powikłań).

Z punktu widzenia radiobiologii *efekt plateau* przemawia za promienioopornością nowotworu, której przyczyny są różnie interpretowane. Może być ona wynikiem wzrostu frakcji hipoksycznych komórek nowotworowych w końcowym okresie napromieniania, przy generalnie zmniejszającym się odsetku komórek przeżywających [25, 51], albo może za nią odpowiadać subpopulacja przeżywających komórek nowotworowych o większej zdolności do naprawy uszkodzeń subletalnych [14, 25]. Wreszcie, przyspieszoną repopulację nowotworowych komórek klonogennych można także uznać za mechanizm odpowiedzialny za *efekt plateau* [14, 25, 48, 54].

W konwencjonalnej radioterapii zwiększenie dawki całkowitej wiąże się nierozłącznie z wydłużeniem całkowitego czasu leczenia, a zachodząca w tym okresie repopulacja może równoważyć skutek letalny wynikający ze zwiększenia dawki fizycznej. Taka równowaga może powodować, że przyrost efektywnej dawki jest



w rzeczywistości zbliżony do zera, czemu graficznie odpowiada *faza plateau* krzywej *dawka-efekt*, a klinicznie brak wzrostu skuteczności leczenia. Nie wykluczając udziału innych mechanizmów radiobiologicznych [54], o których wspomniano wcześniej, przyczynowy udział repopulacji wydaje się najbardziej prawdopodobny. Wyniki kontrolowanego, czteroramiennego badania klinicznego RTOG 83-13, kierowanego przez Coxa i wsp. [87], dobitnie przemawiają, chociaż nie bezpośrednio, za słuszością tej koncepcji. Pomimo zwiększenia dawki całkowitej z 72 Gy do 80,5 Gy, które wymagało wydłużenia czasu leczenia o 6 dni, odsetek 5-letnich wyleczeń miejscowych raka utrzymywał się na poziomie 45%. Na początku lat 90., kiedy opublikowano wyniki tego trialu¹ brak poprawy skuteczności leczenia użyto jako argumentu na rzecz opinii, że jest klinicznie niecelowe podwyższanie dawki całkowitej powyżej 70–72 Gy. Tymczasem aktualnie nie można wykluczyć innej interpretacji wyników tego badania, że zaplanowany przyrost dawki był zbyt mały i w całości został zrównoważony efektem przyspieszonej repopulacji, w związku z czym nie mógł spowodować poprawy wyników leczenia.

Efekt plateau omówiono szczegółowo, aby zwrócić uwagę na fakt, że już pod koniec lat 70., kiedy to pojęcie nie było jeszcze zdefiniowane uznano, że w konwencjonalnej radioterapii opartej na podawaniu jednej dziennej dawki frakcyjnej przez 5 dni w tyg., osiągnięto górną granicę możliwości i dalsza eskalacja dawki w celu poprawy wyników leczenia wiąże się ze zbyt wysokim ryzykiem powikłań popromiennych [62]. W tym okresie znane już były wspomniane wcześniej przesłanki radiobiologiczne, które stanowiły racjonalną podstawę i obiecującą perspektywę dla poprawy zysku terapeutycznego, poprzez wdrożenie niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowania dawki promieniowania [16, 53].

Niekonwencjonalna radioterapia (UF)

Zmienność dawki frakcyjnej i całkowitego czasu leczenia wykorzystano do opracowania nowych sposobów frakcjonowania dawki promieniowania. W latach 1975–85 stosowano różne modyfikacje tych parametrów i stosunkowo szybko doszło do ich uporządkowania i zdefiniowania w postaci dwóch zasadniczych sposobów frakcjonowania [90]:

- ▶ hiperfrakcjonowania (HF),
- ▶ przyspieszonego frakcjonowania (AF).

Pierwszy z nich oparto na założeniu, że dawki frakcyjne o wartości 1,1–1,5 Gy zmniejszając ryzyko późnych powikłań, umożliwiają zwiększenie dawki całkowitej o 10–15%, wymaga to jednak podania 2–3 dawek frakcyjnych dziennie [91, 92]. To z kolei może uruchomić mechanizm redystrybucji i reoksygenacji, zwiększając w ten sposób promieniowrażliwość nowotworu

[8, 30]. To ostatnie założenie miało jedynie charakter domniemany i do dzisiaj nie zyskało dowodu klinicznego. Całkowity czas leczenia pozostał bez zmian, jak w konwencjonalnej radioterapii [90].

Z kolei koncepcja przyspieszonego frakcjonowania (AF) wywodzi się z badań nad czynnikiem czasu w radioterapii, które wykazały, że przyspieszona repopulacja klonogennych komórek nowotworowych w sposób decydujący obniża skuteczność radioterapii w badaniach laboratoryjnych [1, 26, 28] – dlatego skrócenie całkowitego czasu leczenia może ograniczać udział tego niepożądanego procesu w guzie nowotworowym i w ten sposób zwiększać prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia. Szereg badań retrospektywnych podkreślało słuszość tej hipotezy, aczkolwiek ilościowy udział repopulacji nie był precyzyjnie oznaczony [33, 34, 36, 38, 39]. Dopiero w 1988 r. Withers i wsp. [9] w oparciu o szeroką analizę dużej liczby danych klinicznych wyznaczają średnią wartość 0,6 Gy/dzień dla dawki równoważącej efekt repopulacji. Tak więc skrócenie całkowitego czasu leczenia (OTT) stało się podstawowym kryterium dla definicji przyspieszonego frakcjonowania.

Pierwsze 10-lecie (1975–85) doświadczeń i prób klinicznych z hiperfrakcjonowaniem i przyspieszonym frakcjonowaniem zakończyło się rozczarowaniem i niepowodzeniem. Nie osiągnięto zamierzonego, wynikającego z założeń radiobiologicznych, zysku terapeutycznego [7, 11, 43]. W części badań nad hiperfrakcjonowaniem okazało się, że przerwy między dziennymi dawkami frakcyjnymi były zbyt krótkie (2–4 godz.), lub podawano zbyt duże wartości tych dawek i pomimo wzrostu dawki całkowitej o 10–15% oraz utrzymania OTT w granicach 6–7 tyg. ten typ leczenia promieniami nie przyniósł poprawy wyników [23, 40, 93]. Doświadczenia kliniczne z przyspieszonym frakcjonowaniem dowiodły, że stosowanie dawki frakcyjnej i całkowitej na poziomie wartości konwencjonalnego napromieniania prowadzi do poważnych uszkodzeń popromiennych [23, 40, 94]. Szczególnie ważną klinicznie przestrożę stanowiły wyniki badań Nguyena [95] oraz Peracchii i Salti [96], którzy stosując 72 Gy w ciągu 4 tyg. z 2-tygodniową planowaną przerwą i 50 Gy w 1,5 tyg. obserwowali u ponad 50% chorych wczesne ujawnienie ciężkich odczynów popromiennych, które u większości chorych stały się przyczyną zgonu. Przyczyną tych niepowodzeń były bardzo krótkie przerwy (<2 godz.) między dziennymi dawkami, lub ich zbyt wysoka wartość. To spowodowało, że zaczęto obniżać dawkę całkowitą i wprowadzono dłuższe przerwy pomiędzy frakcjami oraz, w niektórych schematach AF, planowaną przerwę w leczeniu [11].

Te negatywne wyniki przyczyniły się do weryfikacji wiedzy o mechanizmach naprawy uszkodzeń subletalnych. Potrzeba było ponad 10 lat, aby ustalić, że przerwa pomiędzy dawkami frakcyjnymi nie może być krótsza niż 6 godz. [31, 97] i co najmniej 12 godz.



w przypadku objęcia napromienianiem rdzenia kręgowego [98], a dawka frakcyjna podawana częściej niż jeden raz dziennie musi być niższa niż 2 Gy (1,5–1,8 Gy). Ponadto okazało się, że w swojej dotychczasowej formie hiperfrakcjonowanie jest niedostatecznie skuteczne [40, 99–100], a przyspieszone frakcjonowanie zbyt toksyczne [11]. Pojawił się również dotychczas nie obserwowany efekt kliniczny – późny odczyn popromienny ujawniający się wcześniej po zakończeniu radioterapii, tj. w ciągu 2–4 mies. Odczyn ten jedynie morfologicznie i czynnościowo był typowy dla odczynu późnego. W rzeczywistości był on wynikiem nieodwracalnego uszkodzenia tkanek, głównie nabłonka, reagujących odczynem wczesnym. Peters [7] wprowadził dla tego odczynu pojęcie – następczy odczyn późny (*consequential late effect*, CLE).

W połowie lat 80. wprowadzono kombinację obu wcześniejszych sposobów napromieniania, jako przyspieszone hiperfrakcjonowanie (*accelerated hyperfractionation*, AHF), w którym OTT zostaje skrócony do 1,5–5 tyg., dawki frakcyjne o wartości 1,15–1,6 Gy podawane są 2 razy dziennie w odstępie 6 godz., a dawka całkowita ustalana jest na podstawie wartości dwóch wcześniejszych parametrów [41, 90, 101–103]. Powstają różne modyfikacje sposobu AHF, np. z eskalacją dawki frakcyjnej w trakcie całego cyklu napromieniania [40] lub w ostatnich 2–3 tyg. [42], bez lub z planowaną przerwą [104, 105], oraz z równoczesnym uzupełnieniem (*boost*) dawki promieniowania [106]. Pod koniec lat 90. te różnorodne schematy napromieniania zostają uporządkowane i skategoryzowane w 3 zasadnicze grupy, na podstawie kryterium wielkości całkowitej dawki promieniowania porównywanej do frakcjonowania konwencjonalnego [99]:

- ▶ **Radioterapia hiperfrakcjonowana** – polega na stosowaniu dawek frakcyjnych 1,1–1,2 Gy, 2–3 razy w ciągu dnia, przez 5 dni w tyg., do dawki całkowitej 76–82 Gy w czasie 7 tyg. leczenia (z reguły TD jest o 10–15% wyższa niż dla CF).
- ▶ **Przyspieszona radioterapia z redukcją dawki całkowitej** – OTT jest skrócony o więcej niż 2 tyg., co niesie za sobą konieczność zmniejszenia TD (np. *Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy*, CHART, zaproponowana przez S. Dische'a i M. Saunders ze szpitala *Mount Vernon* w Londynie, polegająca na podaniu 54 Gy w 36 frakcjach, 3 razy dziennie co 8 godz., w ciągu kolejnych 12 dni) [107].
- ▶ **Przyspieszona radioterapia bez redukcji dawki całkowitej** – OTT jest skrócony o 7–14 dni, wielkość TD pozostaje niezmienną dzięki frakcjonowaniu 2–3 razy w ciągu dnia, lub napromienianiu przez 6–7 dni w tygodniu (np. *Split-Course Accelerated Fractionation* – AHF-S opracowana przez CC Wanga z *Massachusetts General Hospital* w Bostonie, która polega na podaniu 38,4 Gy w 24 frakcjach, 2 razy dziennie

z przerwą 6-godzinną, a następnie po 2 tyg. przerwy, wznowieniu napromieniania w tym samym rytmie, do dawki całkowitej 67,2 Gy w łącznym OTT 6 tyg.) [105], *Concomitant Boost, AHF-CB* wprowadzona przez LJ Petersa i KK Anga w *MD Anderson Cancer Center* w Houston, wykorzystująca, w trakcie ostatnich 2 tygodni konwencjonalnego napromieniania df_x 1,8 Gy, technikę zmniejszonych pól celem podania, po upływie 6 godzin, drugiej dziennej df 1,5 Gy do sumarycznej dawki całkowitej 72 Gy w ciągu 6 tyg. [106].

Frakcjonowanie ciągłe – badanie CAIR

Przy ocenianiu schematów napromieniania AF i AHF zastosowanych w najczęściej cytowanych trialach, zwraca uwagę szeroki zakres stosowanych fizycznych parametrów frakcjonowania i związane z tym różnice w stosunku do grupy kontrolnej [104, 108–111]. Ta niejednorodność wynika, m.in. z różnych założeń radiobiologicznych, przyjętych dla wyznaczenia wysokości dawki całkowitej w zależności od planowanego skrócenia całkowitego czasu leczenia [85]. Podanie odpowiedniej dawki całkowitej w skróconym OTT wymusza z reguły zmianę wartości pozostałych parametrów frakcjonowania, takich jak wielkość dawek frakcyjnych i rytm ich podawania. Co więcej, często dodatkową przyczyną dalszej modyfikacji sposobu frakcjonowania jest powszechnie przyjęty i obowiązujący 5-dniowy system pracy ośrodków radioterapii. W związku z tym, całkowity czas leczenia promieniami w grupie doświadczalnej jest tylko jednym z kilku parametrów frakcjonowania, zmienionych w stosunku do grupy kontrolnej. To powoduje, że interpretacja wyników tych badań wymaga przyjęcia szeregu założeń ograniczających wpływ innych mechanizmów radiobiologicznych, takich jak wzrost frakcji przeżywającej (np. z powodu obniżonej df_x), niecałkowita naprawa uszkodzeń subletalnych (przy krótkich odstępach czasu pomiędzy frakcjami), czy niepełna reoksygenacja (np. z powodu zbyt krótkiego OTT). Zatem z większości dotychczasowych badań klinicznych możliwe jest jedynie wyciągnięcie pośredniego wniosku na temat wpływu repopulacji na szansę wyleczenia w relacji do całkowitego czasu napromieniania [50].

Różnorodność sposobów frakcjonowania dawki promieniowania, różny pod względem lokalizacji i zaawansowania raka materiału kliniczny utrudnia, a nawet wręcz uniemożliwia porównanie wyników wielu znaczących badań klinicznych oraz ocenę, które parametry napromieniania i w jakim stopniu miały wpływ na odnotowany zysk terapeutyczny. Co więcej, pojawia się opinia, że oddzielenie efektu skrócenia czasu leczenia od efektu modyfikacji wartości dawki frakcyjnej i rytmu jej podawania jest wręcz niemożliwe [3]. Te przesłanki skłoniły badaczy Instytutu Onkologii w Gliwi-

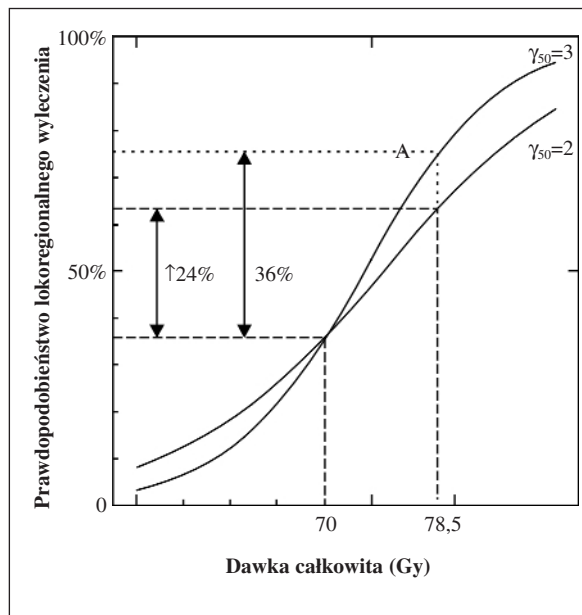


cach do opracowania takiego sposobu przyspieszonego frakcjonowania, w którym całkowity czas napromieniania byłby jedynym zmiennym parametrem. Przyjęcie powyższego założenia wiązało się z koniecznością codziennego napromieniania we wszystkie dni tygodnia.

Zgodnie z założeniami protokołu badawczego, całkowity czas leczenia (OTT) był jedynym zmiennym parametrem frakcjonowania dawki promieniowania. Planowe, 14-dniowe skrócenie OTT w stosunku do napromieniania konwencjonalnego uzyskano poprzez wprowadzenie ciągłego, 7-dniowego rytmu napromieniania, raz dziennie (co 24 godz.), z włączeniem sobót i niedziel. Ten sposób napromieniania nazwano ciągłym przyspieszonym napromienianiem (*Continuous Accelerated Irradiation*, CAIR). Wielkość dawki frakcyjnej (df_x) i dawki całkowitej (TD) pozostały w radioterapii CAIR takie same, jak w napromienianiu konwencjonalnym (CF), które przyjęto jako kontrolne ramię badania.

Za podstawę planowanego schematu CAIR przyjęto przesłankę radiobiologiczną, że średnio 0,6 Gy/dzień równoważy skutek dzienny przyspieszonej repopulacji, przyjmując za Withersem i wsp. [9], że początek przyspieszenia przypada na 3.–4. tydz. napromieniania. Tak więc skrócenie OTT w ramieniu CAIR o 14 dni powoduje, że fizyczna dawka całkowita 70 Gy jest średnio o 8,4 Gy bardziej efektywna biologicznie, niż taka sama dawka całkowita w ramieniu kontrolnym, ale podana w ciągu 49 dni. Nie można wykluczyć, że 8,4 Gy stanowi dolną granicę założonego przyrostu dawki efektywnej, ponieważ dodatkowy wzrost biologicznie efektywnej dawki może wynikać z różnicy napromieniania przez 7 dni w tyg. w grupie CAIR w porównaniu do 5 dni w tyg. w grupie kontrolnej. Oczekiwany wzrost odsetka 3-letnich wyleczeń lokoregionalnych (LRC) można oszacować, korzystając z parametru γ , który opisuje nachylenie krzywej zależności *dawka-efekt* i określa wzrost TCP dla 1% przyrostu dawki całkowitej² [112]. Według Bentzena [86], wartość $\gamma_{50(37)}$ dla raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi wynosi 1,0–3,0. Założony przyrost dawki o 8,5 Gy stanowi 12% dawki całkowitej 70 Gy, co dla średniej wartości γ równej 2,0 przemawia za wzrostem LRC o 24% lub 36%, jeśli γ wynosi 3,0 (ryc. 4.).

Biorąc pod uwagę niezadowolające wyniki leczenia zaawansowanego raka głowy i szyi (35–40% LRC) [36, 37, 65, 113], największego zysku terapeutycznego należałoby się spodziewać właśnie w tej grupie chorych (T_{3-4}), co skłoniło nas do wyboru do badania głównie przypadków raka w III i IV stopniu klinicznym. Jednocześnie też, sugerowany przez Walla i Petersa [114] niekorzystny wpływ przerzutów raka w węzłach chłonnych szyi na promieniouleczałość guza pierwotnego oraz konieczność ochrony narządów krytycznych przed napromienianiem 7 dni w tyg., były przyczyną ograniczenia doboru przypadków raka do zaawansowania N_{0-1} .



Ryc. 4. Teoretyczne krzywe *dawka-efekt* w zależności od wartości parametru γ_{50} , ilustrujące relację między wzrostem LRC i zwiększeniem dawki całkowitej

W związku ze zwiększeniem akumulowanej dawki tygodniowej w grupie CAIR z 10 Gy do 14 Gy spodziewano się wzrostu częstości i nasilenia ostrego odczynu popromiennego, przede wszystkim błony śluzowej i skóry. Z tego względu zaplanowano zmniejszenie obszaru napromienianego w soboty i w niedziele, poprzez zastosowanie techniki *pola w polu*. Równocześnie uwzględniono stosowanie leczenia wspomagającego wraz z odpowiednią profilaktyką przed leczeniem (wyleczenie ognisk zapalnych uzębienia, dieta, higiena jamy ustnej i gardła oraz zaprzestanie palenia tytoniu), w celu przeciwdziałania nadmiernemu nasileniu zaburzeń czynnościowych, które mogą towarzyszyć nasilonemu ostremu odczynowi.

Przyjęto, że jeżeli dla napromieniania 5 dni w tygodniu uznano co najmniej 6-godzinną przerwę między frakcjami za wystarczającą dla pełnej naprawy uszkodzeń subletalnych [14], to 24-godzinna przerwa pomiędzy kolejnymi frakcjami w grupie CAIR powinna być wystarczająca z punktu widzenia ryzyka późnych odczynów popromiennych.

Do badania włączono 100 kolejnych chorych na płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, środkowego lub dolnego piętra gardła oraz górnego piętra krtani, spełniających ustalone kryteria kwalifikacji. Badana grupa 100 chorych obejmuje 91 mężczyzn (91%) i 9 kobiet (9%), w wieku od 35 lat do 70 lat. Najliczniejszą grupę (56%) stanowili chorzy w wieku pomiędzy 45 i 60 lat. Radioterapia była wyłączną metodą postępowania terapeutycznego. Rak jamy ustnej (rak języka i dna jamy ustnej) stwierdzono u 22% chorych, rak środkowego piętra gardła u 28%, dolnego piętra gardła u 9%, a raka



górnego piętra krtani u 41% chorych. Około 80% całego materiału klinicznego stanowili chorzy na raka w stopniu zaawansowania T₃ i T₄. W grupie doświadczalnej (ciągłe przyspieszone napromienianie – CAIR) podawano średnią pochłoniętą dawkę całkowitą o wartości 70 Gy w 35 frakcjach w ciągu 35 dni. Dawkę frakcyjną o wartości 2,0 Gy podawano w regularnych odstępach czasu (24 godz.), z włączeniem sobót i niedziel (7 dni/tyg.). W grupie kontrolnej stosowano konwencjonalne frakcjonowanie dawki promieniowania (5 dni/tyg.), podając taką samą, jak w grupie CAIR dawkę całkowitą i dawki frakcyjne, ale z wyłączeniem sobót i niedziel. W konsekwencji całkowity czas leczenia promieniami wynosił średnio 49 dni i był dłuższy od OTT w ramieniu CAIR o 2 tyg. A zatem, OTT był jedynym parametrem różniącym schematy frakcjonowanego napromieniania użyte w obu ramionach badania. W początkowym okresie (1.12.1993–31.12.1994 r.) realizacji badania u kilku chorych w grupie CAIR wystąpiła nieoczekiwana wczesna martwica popromienna (następczy odczyn późny – *consequential late effect*, CLE). Z obawy przed tym poważnym uszkodzeniem popromiennym zdrowej tkanki, wartość dawki frakcyjnej obniżono o 10% i od 1.01.1995 r. u wszystkich chorych stosowano df_x o wartości 1,8 Gy. W konsekwencji w obu grupach podwyższono dawkę całkowitą (TD) o 2 Gy i wydłużono całkowity czas leczenia średnio o 5 dni, zachowując jednak nadal 14-dniową różnicę w długości OTT.

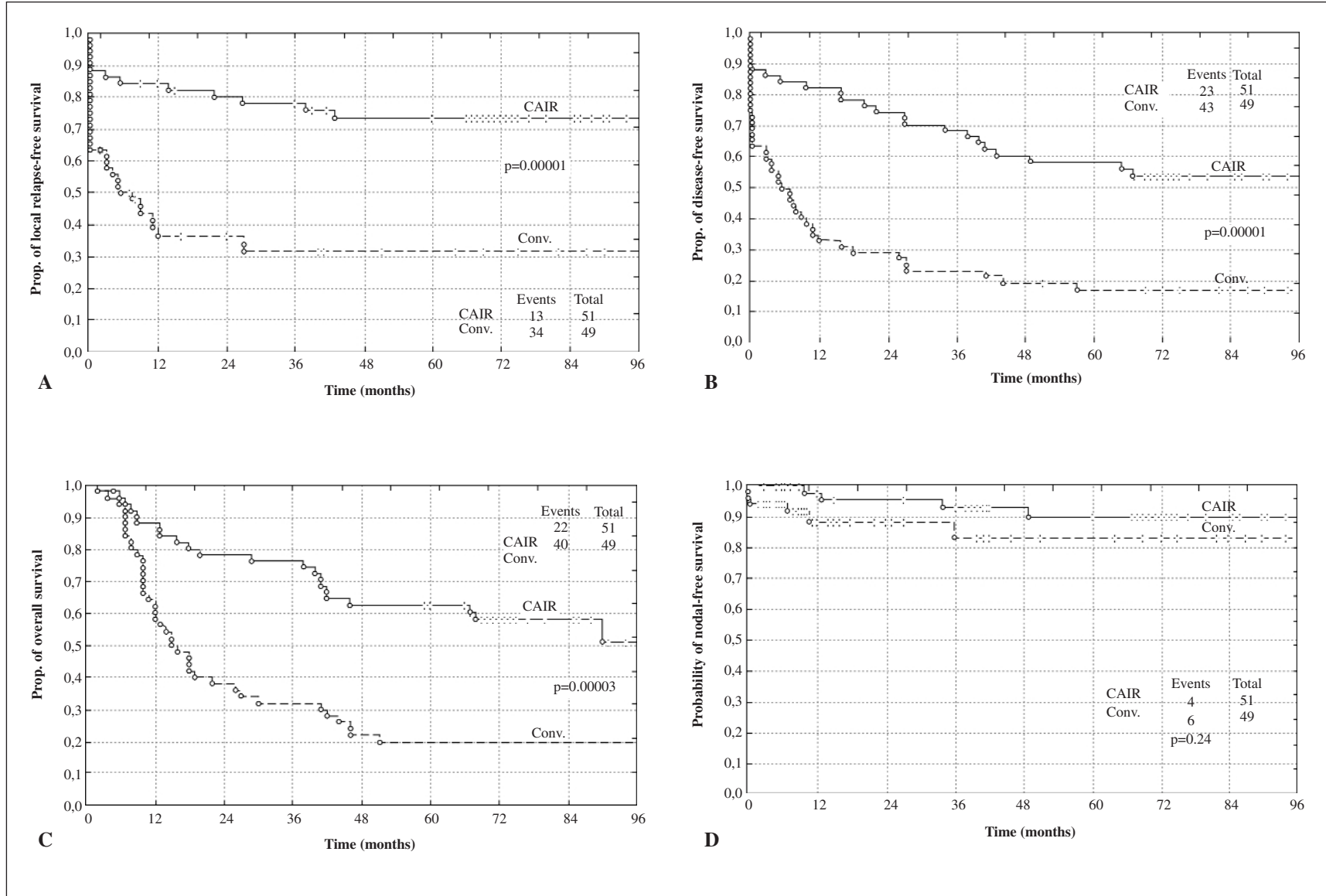
W grupie CAIR uzyskano ogółem 73% aktualizowanych 5-letnich wyleczeń lokoregionalnych, 58% przeżyć bezobjawowych i 63% przeżyć całkowitych w porównaniu odpowiednio do 32%, 17% i 20% w grupie kontrolnej (ryc. 5a.–c.). Różnice w zakresie każdego z powyższych kryteriów skuteczności leczenia były wysoce znamienne statystycznie. Najkorzystniejsze wyniki leczenia metodą CAIR osiągnięto w przypadkach raka środkowego piętra gardła i górnego piętra krtani – odpowiednio 78% i 75% aktualizowanych 5-letnich wyleczeń lokoregionalnych, choć CAIR lokalizacja raka nie wpływała w tej grupie w sposób znamienny na wskaźniki wyleczeń miejscowych i przeżyć. Natomiast w grupie kontrolnej najkorzystniejsze wyniki osiągnięto u chorych na raka górnego piętra krtani (50% wyleczeń miejscowych). Ocena prognostycznego znaczenia zaawansowania guza pierwotnego potwierdziła powszechnie uznaną znamieną tendencję obniżenia odsetka wyleczeń lokoregionalnych w miarę wzrostu stopnia zaawansowania, z T₂ do T₄. W zakresie każdego stopnia utrzymywała się wysoka (36–60%) różnica w odsetku 5-letnich wyleczeń i przeżyć bezobjawowych na korzyść metody CAIR w stosunku do napromieniania konwencjonalnego. Obecność przerzutowo powiększonych węzłów chłonnych szyi (N₁) była nieznacznie związana z obniżeniem szansy wyleczenia lokoregionalnego i bezobjawowego przeżycia w obu grupach, przy zachowaniu znacznie korzystniejszego rokowania w grupie CAIR (ryc. 5d.).

W grupie badanej CAIR u ponad 90% chorych zanotowano ostry odczyn popromienny IV° w porównaniu do ok. 50% w grupie kontrolnej i jego przebieg w grupie CAIR był bardziej agresywny niż w grupie kontrolnej. U 22% chorych z grupy CAIR napromienianych dawką frakcyjną 2 Gy doszło do powstania następczego odczynu pseudopóźnego (CLE), pod postacią martwicy tkanek miękkich i/lub kości. U chorych, u których wystąpił ten typ odczynu znamienne częściej obserwowano w stosunku do pozostałych chorych najwyższe nasilenie ostrego, rozlanego odczynu zapalnego błony śluzowej (*confluent mucositis*), który pojawiał się 1–2 tyg. szybciej, obejmował prawie całą powierzchnię napromienianej błony i utrzymywał się w takim nasileniu ponad 3 tyg. Ponadto, spadek stężenia hemoglobiny i spadek ciężaru ciała w trakcie radioterapii był znamienne większy u tych chorych niż u chorych bez CLE. Po obniżeniu dziennej dawki frakcyjnej o 10%, tj. z 2,0 Gy do 1,8 Gy nie zanotowano więcej powikłań popromiennych tego typu. Pomijając przypadki odczynu typu CLE u żadnego z chorych w obydwu grupach badania nie wystąpił typowy późny odczyn IV stopnia (typowa martwica popromienna), natomiast aktualizowana częstość późnego odczynu III stopnia nie przekraczała ogółem 15% w 5-letnim okresie obserwacji.

Skuteczność radioterapii CAIR na tle innych badań

Wyniki napromieniania metodą CAIR okazały się zbliżone do wyników radykalnego zabiegu operacyjnego skojarzonego z radioterapią, która to metoda jest leczeniem z wyboru zaawansowanych, płaskonabłonkowych raków jamy ustnej, środkowego i dolnego piętra gardła oraz górnego piętra krtani w większości ośrodków onkologicznych na całym świecie [68–75, 78, 79, 82–84]. Ograniczając, np. porównanie tylko do ośrodków polskich, w materiale własnym w grupie chorych na raka górnego piętra krtani zanotowano 75% wyleczeń miejscowych i 67% całkowitego przeżycia, zaś Sas-Korczyńska w materiale klinicznym pochodzącym z Centrum Onkologii – Oddziału Instytutu w Krakowie, z lat 1972–88 podaje, że w grupie 257 przypadków raka krtani w III i IV stopniu klinicznym leczonych metodą skojarzoną uzyskano w takim samym okresie obserwacji odpowiednio 74% i 63% [81]. Zbliżone wyniki zanotowano w Centrum Onkologii – Instytucie w Gliwicach, w materiale klinicznym 197 przypadków raka krtani leczonych w latach 1994–96, a więc dokładnie w tym samym czasie, kiedy realizowano badanie CAIR. Dla 3-letniej obserwacji po leczeniu operacyjnym i uzupełniającej radioterapii zanotowano 88% wyleczeń miejscowych i 74% całkowitego przeżycia [76]. Z kolei dla przypadków raka jamy ustnej i raka ustnej części gardła napromienianych metodą CAIR zanotowano od-





Ryc. 5. Przeżycie chorych po radioterapii CAIR i radioterapii konwencjonalnej (a) bez miejscowego nawrotu raka, (b) bez objawów raka, (c) ogólne, (d) bez nawrotu raka w węzłach chłonnych

powiednio 72% i 78% 5-letnich wyleczeń miejscowych. Te wartości są zbliżone do wyników zanotowanych w materiałach Centrum Onkologii – Instytutu w Gliwicach oraz Kliniki Laryngologii ŚAM w Zabrze, gdzie odpowiednio w grupach 81 i 79 chorych na raka jamy ustnej i ustnej części gardła leczonych operacyjnie z uzupełniającym napromienianiem uzyskano 77% i 60% 2-letnich wyleczeń miejscowych [115, 116].

W porównaniu do samodzielnej niekonwencjonalnej radioterapii wyniki własne są wyraźnie korzystniejsze niż te uzyskane w innych trialach, których wyniki opublikowano w ostatnich latach i które są najczęściej cytowane (tabela). Przyspieszone hiperfrakcjonowanie (A-HF) z planowaną przerwą stosowane w trialu EORTC 22851 [104] przyniosło 13% wzrost 5-letniego lokoregionalnego wyleczenia (LRC). Z kolei w trialu EORTC 22791 [117] hiperfrakcjonowane napromienianie (HF) wiązało się z 19% wzrostem 5-letniego LRC. W przeciwieństwie do badania CAIR materiał kliniczny w trialu EORTC 22851 był dobierany w oparciu o szerokie kryteria umiejscowienia raka (do badania dopuszczono wszystkie lokalizacje raka w regionie głowy i szyi, z wyjątkiem dolnego piętra gardła) i jego klinicznego zaawansowania ($T_{2-4} N_{0-3}$). Poza tym,

obydwa triale EORTC odróżniało od badania CAIR to, że były to badania wieloośrodkowe (liczba ośrodków onkologicznych wynosiła 26–28, z których połowa zgłosiła tylko 1–3 przypadki do badania).

Wzrost odsetka wyleczeń w obu trialach EORTC trudno przypisać zmienności tylko jednego z parametrów frakcjonowania, ponieważ w trialu EORTC 22851 wartość dawki całkowitej, liczby frakcji, dawki frakcyjnej i całkowitego czasu leczenia promieniami (OTT) różniły się od tych w grupie kontrolnej, a w trialu EORTC 22791, tylko OTT był taki sam w obu ramionach [104, 117]. Za klinicznie interesujący i ważny należy uznać fakt, że w obu trialach EORTC 5-letnie LRC było wyższe w grupach przypadków zaawansowanych T_{3-4} . I tak w trialu EORTC 22851 zanotowano dla tych przypadków 18% wzrost LRC, w porównaniu do ogólnego średniego wzrostu LRC o 13%, a w trialu EORTC 22791 nawet o 35%, w porównaniu do średniego zysku rzędu 19%. Nie odnotowano natomiast poprawy wyleczalności w grupie przypadków T_2 , podczas gdy w trialu CAIR odnotowano wysoki wzrost LRC bez względu na stopień zaawansowania ogniska pierwotnego. Poza tym, we wszystkich trzech trialach, w odróżnieniu od zwiększonej wyleczalności pierwotnego ogniska raka, nie stwierdzono istotnego wpływu

Tab. Wyniki randomizowanych badań klinicznych nad przyspieszonym napromienianiem chorych na raka regionu głowy i szyi

Trial	Liczba chorych	Schemat frakcjonowania			LRC (≥3 lata)	Całkowite przeżycie (≥3 lata)	Późne powikłania*	Zysk terapeutyczny	Autor
		TD	NF	OTT					
(a) EORTC 22851 1985–95	253 (k) 247	72 Gy 70 Gy	45 35	35 d 49 d	59% 46%	~25% ~25%	14% 4%	6,5%	Horiot i wsp. [104] (26 ośrodków)
(b) EORTC 22791 1980–92	159 (k) 166	80,5 Gy 70 Gy	70 35	49 d 49 d	59% 40%	44% 38%	8,8% 5,9%	16,2%	Horiot i wsp. [117] (26 ośrodków)
(c) PMH 1988–95	166 (k) 170	58 Gy 51 Gy	40 20	28 d 28 d	45% 37%	40% 30%	6% 11%	9,4%	Cummings i wsp. [119]
(d) CHART 1989–95	552 (k) 366	54 Gy 66 Gy	36 33	12 d 45 d	45% 40%	42% 42%	1% 5%	6,5%	Dische i wsp. [110] (11 ośrodków)
(e) Vancouver 1991–95	41 (k) 41	66 Gy 66 Gy	33 33	25 d 45 d	70% 56%	b.d. b.d.	19,5% 5%	3,2%	Jackson i wsp. [118]
(f) DAHANCA 7 1991–96	209 (k) 232	66 Gy 66 Gy	33 33	38 d 45 d	66% 57%	71% 61%	10% 10%	9%	Overgaard i wsp. [122] (9 ośrodków)
(g) RTOG 9003 1991–97	HF 263 AHF-S 274 AHF-CB 268 (k) 268	81,6 Gy 67,2 Gy 72 Gy 70 Gy	68 42 42 35	48 d 42 d 42 d 49 d	54% 48% 54% 46%	53% 46% 51% 45%	10% 8% 8% 5%	4,9% brak (0,4%) 6%	Fu i wsp. [111] (46 ośrodków)
(h) CAIR 1994–96	51 (k) 49	70–72 Gy 70–72 Gy	35–40 35–40	35–40 d 49–54 d	73% 32%	62% 20%	14%** 8%	30%	Składowski i wsp. [125]

* III^o i IV^o nasilenia

** dla napromieniania dawką frakcyjną 2,0 Gy (do 1995 r.) odsetek późnych powikłań, głównie następczych *pseudopóźnych* odczynów wynosił 22%

TD – dawka całkowita, NF – liczba frakcji, OTT – całkowity czas leczenia promieniami, HF – hiperfrakcjonowanie, AHF-S – przyspieszone hiperfrakcjonowanie z planowaną przerwą, AHF-CB – przyspieszone hiperfrakcjonowanie z uzupełnieniem dawki, (k) – grupa konwencjonalna



zmiennego frakcjonowania dawki promieniowania na poprawę wyleczalności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Ten brak skuteczności można prawdopodobnie uznać za pozorny, ponieważ odsetek wyleczeń miejscowych przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych był w grupie kontrolnej wysoki (70–80%) w odniesieniu do ogniska pierwotnego, a więc mieścił się w górnym odcinku krzywej dawka-efekt i efektywny³ wzrost dawki całkowitej zaplanowanej w ramieniu badanym powodował tylko nieznaczne i nieznamienne zwiększenie wyleczalności. Z drugiej strony, nie można również wykluczyć możliwości, że przerzuty w węzłach chłonnych wymagają, być może, innej niż guz pierwotny modyfikacji frakcjonowania dawki.

W trzech kolejnych trialach (tabela) badano skuteczność przyspieszonego frakcjonowania dawki (AF). W trialu z Vancouver skrócono OTT o 20 dni, podając 2-dzienne frakcje o wartości 2,0 Gy z przerwą 6-godziną [118]. Uzyskano wprawdzie wzrost 2-letnich miejscowych wyleczeń w ramieniu badawczym o 15%, ale przerwano kontynuację trialu z powodu niebezpiecznie wysokiego ryzyka ciężkich późnych powikłań popromiennych (19,5%). Trial ten realizowano w podobnym okresie, jak badanie CAIR i z obydwu wynika ważne kliniczne ostrzeżenie, że napromienianie dzienną dawką frakcyjną 2,0 Gy 7 dni w tyg., lub 2 razy dziennie przez 5 dni, nawet przy zachowaniu co najmniej 6-godzinnej przerwy między frakcjami stwarza duże niebezpieczeństwo poważnych powikłań – późnych w trialu Vancouver i następnych *pseudopóźnych* w trialu CAIR. Odsetek tych powikłań był w obu trialach zbliżony i wynosił odpowiednio 19,5% i 22%. W odróżnieniu od trialu Vancouver, w trialu CAIR obniżono dawkę frakcyjną do 1,8 Gy i kontynuowano jego realizację. Po tej zmianie ryzyko poważnych powikłań spadło do zera. Można krytycznie argumentować, że obniżenie dawki frakcyjnej o 0,2 Gy mieści się w zasadzie w granicach błędów dozymetrycznych. Kontrargumentem może być jednak fakt, że w trialu CAIR dokonywano rutynowo pomiarów dozymetrycznych *in vivo*, również w formie audytu w trakcie napromieniania. Tak więc 0,2 Gy było wymiarem rzeczywistego, a nie tylko zapisanego zmniejszenia dawki frakcyjnej.

Zmniejszenie wartości dawki frakcyjnej o 0,2 Gy może wydawać się klinicznie nieistotne, ale jeżeli oceniać to z punktu widzenia akumulacji intensywności dawki, to w pierwszym tygodniu jest ona obniżona tylko o 1,4 Gy, ale za to w ostatnim tygodniu napromieniania aż o 7 Gy, a to już może mieć znaczenie kliniczne. W tej sytuacji pierwszym i zasadniczym pytaniem jest – o ile zmniejszyła się skuteczność metody CAIR? (Należy zaznaczyć, że w konsekwencji obniżenia dawki frakcyjnej całkowity czas leczenia został wydłużony o 3–4 dni, więc w celu wyrównania tej klinicznie niekorzystnej modyfikacji zwiększono dawkę całkowitą w obu badanych grupach średnio o 2,0 Gy, przyjmując

dla α/β wartość 15,0 Gy). Jednak skuteczność CAIR z dawką frakcyjną 1,8 Gy była nawet o 10% wyższa niż CAIR z dawką frakcyjną 2,0 Gy, chociaż ta różnica mieściła się w granicach błędów statystycznego.

Dwoma pozostałymi, interesującymi trialami w zakresie przyspieszonego hiperfrakcjonowania (AHF) są PMH (*Princess Margaret Hospital*) i CHART (*Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy*) [108, 110]. Wzrost 5-letniego wyleczenia w porównaniu do grup kontrolnych wyniósł tam odpowiednio 8% i 5%. Chociaż wartości dawek frakcyjnych w obydwu trialach były zbliżone (1,45 Gy i 1,5 Gy) i dawki całkowite różniły się tylko o 4 Gy, w PMH stosowano 2-dzienne frakcje przez 5 dni w tyg. w całkowitym czasie leczenia 28 dni, a z kolei w CHART 3 frakcje dziennie, przez 7 dni w tygodniu w ciągu 12 dni. Pomimo zbliżonej ogólnej skuteczności obu sposobów napromieniania, ich szczegółowe wyniki są zupełnie różne i przeciwstawne. W PMH najkorzystniejsze wyniki (wzrost o 18% 3-letniego LRC) osiągnięto w grupie raków o średnicy mniejszej niż 4 cm i to głównie zlokalizowanych w dolnym piętrze gardła oraz zanotowano zupełny brak poprawy wyników dla raków bardziej zaawansowanych, bez względu na lokalizację [119]. Z kolei w CHART największą skuteczność zaobserwowano w grupie zaawansowanych raków krtani (w T₃ i T₄ wzrost 5-letniego LRC wynosił odpowiednio 18% i 29%), przy braku poprawy wyników w grupie raków niezaawansowanych oraz o innej niż krtani lokalizacji. Różnorodna lokalizacja i zaawansowanie raków oraz różnice w parametrach frakcjonowania znacznie ograniczają, a może nawet uniemożliwiają porównanie wyników obu triali.

CHART jest jedynym trialami, w którym podobnie jak w badaniu CAIR zastosowano 7-dniowe napromienianie, ale odmienne pod względem lokalizacji i zaawansowania zbioru danych klinicznych oraz różnice w fizycznych parametrach napromieniania również stawiają pod znakiem zapytania wiarygodność porównania ich wyników. A zatem, 73% 5-letnich LRC w CAIR w porównaniu do 45% LRC w CHART nie mogą jednoznacznie przemawiać za przewagą jednego sposobu frakcjonowania dawki nad drugim. Jedyne co może łączyć oba triali to sugestia, ale tylko sugestia, że skrócenie OTT do 4–5 tyg. wiąże się ze znaczną poprawą skuteczności napromieniania i dalsze skrócenie OTT do 1,5–2 tyg. wiązało się ze zmniejszeniem dawki całkowitej. Autorzy CHART obniżyli ją do 54 Gy, wydaje się, że w słusznej obawie przed nadmiernym nasileniem ostrych odczynów popromiennych. Wyniki nie potwierdziły jednak tej obawy, ponieważ ostry odczyn był wprawdzie bardziej nasilony i jego gojenie wydłużone, ale wystąpił on tylko u 73% chorych i generalnie był dobrze tolerowany (większość chorych leczono w warunkach ambulatoryjnych). W opinii Anga [120] i Horiot [104] zmniejszenie dawki całkowitej było zbyt duże



i istotnie obniżyło wzrost wyleczalności wynikający ze skrócenia OTT.

Ocena obu triali (CAIR i CHART) skłania do jeszcze jednej własnej obserwacji. Niespodziewanie wysoki odsetek następczych *pseudopóźnych* odczynów w badaniu CAIR i niezbyt wysoki odsetek nasilonych ostrych odczynów w trialu CHART uświadamia, że wiedza o mechanizmach i przebiegu ostrych odczynów popromiennych jest nadal niedostateczna i nieprecyzyjna w kategoriach ilościowych. W takiej sytuacji modelowanie i testowanie niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowanego napromieniania, będących na granicy tolerancji jest wyjątkowo trudne, skoro ta granica jest w rzeczywistości niedokładnie poznana i zdefiniowana. Istotną klinicznie informacją wynikającą z trialu CHART jest fakt, że napromienianie dawką frakcyjną 1,4–1,5 Gy, podawaną nawet 3 razy dziennie, ale z co najmniej 6-godzinną przerwą między frakcjami, wiąże się z obniżeniem ryzyka późnych powikłań popromiennych i taki sposób napromieniania można uznać za bezpieczny, o ile nie obejmuje on rdzenia kręgowego [19, 98, 107, 121].

Kolejna interesująca obserwacja, wynikająca z trialu CHART, dotyczy znacznie wyższej skuteczności tej metody w przypadkach raków o wysokim stopniu zróżnicowania, w porównaniu do braku zysku terapeutycznego w grupie raków o niskim stopniu zróżnicowania [110]. Ponieważ była to jedynie zaznaczona tendencja, można by tę obserwację uznać za incydentalną, gdyby nie fakt, że taką samą zależność, ale już wysoce znamiennej statystycznie ($p < 0,001$) odnotował Overgaard i wsp. w trialu DAHANCA 7 [122]. W grupie wysoko-zróżnicowanych raków skrócenie OTT o 1 tydzień, w wyniku napromieniania 6 frakcjami w tygodniu, przyniosło wzrost o 27% 3-letnich LRC (77% vs 50%, $p < 0,05$), podczas gdy w grupie raków niskozróżnicowanych 10% wzrost 3-letnich LRC związany z takim samym skróceniem OTT był nieznamiennej statystycznie ($p = 0,24$). W badaniach własnych obserwowano podobną tendencję, jednak brak oznaczenia stopnia zróżnicowania G w ponad 1/3 przypadków uniemożliwia rzetelną dyskusję tych wyników.

W opinii Overgarda [122] i Dische [110] różnice w odpowiedzi na napromienianie raków o różnym stopniu zróżnicowania można, z dużym prawdopodobieństwem, tłumaczyć wysokim potencjałem proliferacyjnym zdrowej błony śluzowej. Ta cecha zostaje prawdopodobnie zachowana przez raki wysoce zróżnicowane, które wywodzą się z tkanki nabłonkowej i zanika w rakach niskozróżnicowanych [123]. To sugeruje, że głównie, jeżeli nie jedynie, chorzy na wysoce zróżnicowanego raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi mogą odnieść korzyść z przyspieszonej hiperfrakcjonowanej radioterapii. Chorzy na niskozróżnicowanego raka, jeżeli odnoszą jakąkolwiek korzyść ze stosowania niekonwencjonalnej radioterapii, to jest ona prawdopodobnie niewielka.

Oprócz CHART i DAHANCA 7, w żadnym z opublikowanych i cytowanych w dyskusji triali, w tym również w CAIR, nie uwzględniono wpływu zróżnicowania raka na miejscową skuteczność badanych sposobów napromieniania. Można zatem przypuścić, że oprócz niejednorodności klinicznej (zaawansowanie, lokalizacja raka), materiały kliniczne tych triali stanowiły zbiory raków o różnym stopniu zróżnicowania. W tej sytuacji publikowane średnie wyniki uzyskane w dwóch (lub więcej) ramionach triali są trudne do interpretacji i prawdopodobnie zaniżają rzeczywisty zysk terapeutyczny testowanego sposobu frakcjonowanego napromieniania (przemawia za tym znacznie wyższy zysk w wyselekcjonowanych grupach danych, niż jego wartość średnia). Ten fakt nie pozwala na jednoznaczne wskazanie beneficjentów niekonwencjonalnej radioterapii. Wprawdzie CAIR wykazuje, że istotnej poprawy wyników można oczekiwać w grupie chorych na raka jamy ustnej, gardła i górnego piętra krtani w stopniu $T_{3-4} N_{0-1}$ (innych lokalizacji i zaawansowania nie kwalifikowano do badania), to i tak pozostaje ona niejednorodna pod względem innych, ważnych prognostycznie cech, w tym również zróżnicowania nowotworu.

Jeżeli przyjąć za prawdopodobną interpretację różnic w odpowiedzi na napromienianie raków o różnym stopniu zróżnicowania, to jej logiczną konsekwencją powinna być ścisła korelacja między nasileniem ostrego odczynu błon śluzowych i szansą miejscowego wyjałowienia raka, który się z niej wywodzi. Zatem, im wyższe nasilenie odczynu, tym wyższa powinna być szansa miejscowego wyleczenia. Znamienność tej zależności wykazali w swoich badaniach Maciejewski i Withers [49, 124] i wyniki wszystkich opublikowanych dotychczas triali przemawiają za jej słuszością. Nasilony ostry odczyn o przedłużonym gojeniu stał się nieodłącznym atrybutem niekonwencjonalnej radioterapii. Nieokreślona pozostaje klinicznie akceptowalna granica tego nasilenia, przekroczenie której prowadzi do poważnych, ciężkich powikłań popromiennych, następczych lub późnych. Interesującej informacji na ten temat dostarczają ostatnio opublikowane wyniki trialu Trans-Tasman (TROG 9101), w którym oceniano skuteczność przyspieszonego hiperfrakcjonowania do dawki całkowitej 59,4 Gy w ciągu 24 dni w porównaniu do konwencjonalnego napromieniania dawką całkowitą 70 Gy w ciągu 47 dni [109]. Wprawdzie różnica w skuteczności obu metod była znikoma (54% vs 51% LRC), ale nie to stanowi o wartości klinicznej tego trialu. Przy braku różnicy w odsetku późnych odczynów popromiennych i akceptowanym wzroście (o 30%) nasilonych, ale dobrze tolerowanych ostrych odczynów, autorzy tego trialu przekazują wiarygodną i ważną informację, że 60 Gy podane w ciągu 4 tyg. jest podobnie skuteczne jak 70 Gy podane w ciągu 7 tyg. Ponieważ w obu grupach odsetek 5-letnich LRC



był w granicach 50%, to obie dawki można uznać za dawki jednakowej skuteczności dla 50% prawdopodobieństwa 3-letniego miejscowego wyleczenia guza (TCD₅₀). Za dużą wiarygodnością tych informacji przemawia fakt, że TROG 9101 jest jednym z nielicznych triali, w których bardzo precyzyjnie jakościowo i ilościowo prowadzono dokumentację odpowiedzi guza i zdrowych tkanek na napromienianie.

Powracając do rozważań nad skutecznością niekonwencjonalnej radioterapii, DAHANCA 7 jest trialem (tabela), w którym, podobnie jak w CAIR, przekroczono granicę 5-dniowego napromieniania, stosując 6-dniowy, konwencjonalny cykl napromieniania jedną dzienną dawką frakcyjną 2,0 Gy [122]. Wprawdzie 6-dniowy cykl napromieniania zastosowano tylko u 1/4 z ogólnej liczby 209 chorych (pozostałych napromieniano w piętki powtórzną dawką frakcyjną), jednak skrócenie OTT o jeden tydzień (z 45 dni do 38 dni) wiązało się zniżeniem ze średnim wzrostem 3-letniego LRC o 9%. Poprawa skuteczności leczenia wynosiła nawet 16%, gdy brano pod uwagę odpowiedź tylko ogniska pierwotnego (LC), i 27%, gdy LC dotyczyło raków wysoce zróżnicowanych. Metoda CAIR przyniosła wzrost 3-letnich wyleczeń lokoregionalnych o 40% w wyniku ciągłego napromieniania przez 7 dni w tyg. Ten wysoki wskaźnik wyleczeń w porównaniu do osiągnięć w innych trialach (tabela) może budzić wątpliwości, ale w rzeczywistości wyniki CAIR można uznać za porównywalne z DAHANCA 7. W obu trialach zysk terapeutyczny dotyczył pierwotnego ogniska raka i był nieznaczny dla węzłów chłonnych, podobnie zresztą, jak w szeregu innych triali [104, 108, 110]. Jeżeli wziąć tylko pod uwagę jednolity pod względem lokalizacji pierwotnego ogniska raka (gardło i górne piętro krtani) materiał kliniczny obu triali, to poprawa 3-letniego miejscowego wyleczenia wynosiła odpowiednio 16% w DAHANCA-7 i 37% dla 7-dniowego cyklu napromieniania. To wskazuje, że skrócenie OTT poprzez napromienianie w czasie weekendów może wiązać się ze wzrostem szansy 3-letniego miejscowego wyleczenia średnio o 2,3–2,6% na każdy jeden dzień weekendu, lub prościej, że w 5-dniowym cyklu napromieniania każda przerwa weekendowa powoduje obniżenie szansy miejscowego wyleczenia średnio o 5%. Należy jednak podkreślić, że jest to jedynie sugestia wynikająca z wyników dwóch triali. Wprawdzie w powszechnie stosowanym 5-dniowym cyklu napromieniania tylko 71% czasu tygodniowego jest efektywnie wykorzystane w porównaniu do 100% w przypadku CAIR, to nie można wykluczyć możliwości takiej intensyfikacji dawki w ciągu 5 dni, która może niwelować niekorzystny wpływ przerwy sobotnio-niedzielnej. Wyniki badań klinicznych i doświadczalnych nie dostarczają jednak informacji w tej sprawie.

Jednym z zakończonych i ważnych przedsięwzięć badawczych był też czteroramienny trial RTOG 9003

[111], w którym oceniano skuteczność 3 różnych sposobów niekonwencjonalnego napromieniania: hiperfrakcjonowania (HF), przyspieszonego hiperfrakcjonowania z planowaną przerwą (AHF-S) i przyspieszonego uzupełniającego napromieniania (AHF-CB). Jak dotąd dysponujemy jedynie raportem dotyczącym 2-letniej obserwacji klinicznej, z którego wynika, że uzyskana poprawa skuteczności w porównaniu do konwencjonalnej radioterapii była daleka od oczekiwanej i wynosiła tylko 8% dla 2-letnich wyleczeń lokoregionalnych. Zastanawiającym może być fakt, że HF w trialu RTOG 9003 okazało się prawie 2,5-krotnie mniej skuteczne niż HF w trialu EORTC 22791 [117], pomimo że sposób frakcjonowania dawki w obu badaniach był podobny. Ta różnica może wynikać z doboru różnego materiału klinicznego. A zatem po raz kolejny lokalizacja, zaawansowanie i zróżnicowanie raka może w sposób zasadniczy decydować o skuteczności niekonwencjonalnego sposobu napromieniania i być może wymaga indywidualnego doboru niekonwencjonalnego sposobu frakcjonowania.

Zakończenie

Pomimo coraz powszechniejszego przekonania, że całkowity czas leczenia promieniami jest jednym z zasadniczych parametrów decydujących o skuteczności frakcjonowanej radioterapii, ilościowe znaczenie tego parametru jest jedynie dedukowane na podstawie wyników badań klinicznych. Z wyjątkiem triali DAHANCA 7 i CAIR, odnotowany w większości badań wzrost skuteczności przyspieszonego frakcjonowania dawki nie jest bezpośrednią i prostą pochodną skrócenia całkowitego czasu radioterapii. Zmienność pozostałych fizycznych parametrów napromieniania uniemożliwia oddzielenie efektu wynikającego ze zmiany dawki frakcyjnej, tempa akumulacji dawki promieniowania od efektu związanego wyłącznie ze skróceniem OTT. Protokoły większości triali oparte są na założeniach Withersa i wsp. z 1988 r. sugerujących, że przyspieszona repopulacja przeżywiających nowotworowych komórek klonogennych równoważy średnio 0,6 Gy/dzień począwszy od 4 tygodni napromieniania. Wyniki triali opublikowanych w ostatnich latach wskazują, że przyspieszona repopulacja może zostać zapoczątkowana wcześniej, tj. już w 3. tyg. leczenia i jej intensywność jest prawdopodobnie większa, ok. 1 Gy/dzień, a może nawet 1,4–1,6 Gy/dzień w czasie przerw sobotnio-niedzielnych. Jeżeli te sugestie znajdują potwierdzenie w badaniach klinicznych, to wyznaczają one zupełnie nowe perspektywy dla niekonwencjonalnej radioterapii.

Piśmiennictwo

1. Hermens AF, Barendsen GW. Changes of proliferation characteristics in a rat rhabdomyosarcoma before and after X-irradiation. *Eur J Cancer* 1969; 5: 173-89.



2. Ang KK. Accelerated fractionation: what is the price for speeding? 1997; 44: 97-9.
3. Barton MB, Withers RH. The effect of radiotherapy treatment time on tumour control. In: Current Radiation Oncology, vol. 3, red. Tobias'a J. S. i Thomas P. R., Arnold 1998; 58-77.
4. Cox JD. Clinical perspectives of recent developments in fractionation. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2: 10-5.
5. Fowler JF; Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 457-67.
6. Hall EJ. Radiobiology for the Radiologist. Wyd. 5. JB Lippincott, Philadelphia 2000.
7. Peters LJ, Ang KK, Thames HD. Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer: A critical comparison of different strategies. *Acta Oncol* 1988; 27: 185-94.
8. Thames HD, Peters LJ, Withers RH, Fletcher GH. Accelerated fractionation vs. hyperfractionation: rationales for several treatments per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 127.
9. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27: 131-46.
10. Zeman EM. Biologic Basis of Radiation Oncology. In: Clinical Radiation Oncology. Ed. LL Gunderson, JE Tepper. Churchill Livingstone, New York, 2000, 1-41.
11. Ang KK. Fractionation Effects in Clinical Practice. In: Textbook of Radiation Oncology. Red. Leibel TL Phillips. W. B. Saunders Co, Philadelphia 1998; 26-41.
12. Begg AC. Prediction of Radiation Response. In: Textbook of Radiation Oncology. Red. SA Leibel i TL Phillips. W. B. Saunders Co, Philadelphia 1998; 55-68.
13. Terry NHA, Peters LJ. The predictive value of tumor-cell kinetic parameters in radiotherapy: Considerations regarding data production and analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1833-6.
14. Peters LJ, Brock WA, Travis EL. Radiation biology at clinically relevant fractions. In: Important Advances in Oncology. Red. V DeVit, S Hellman i SA Rosenberg, Lippincott CA. Philadelphia 1991; 65-83.
15. Steel GG, Mc Millan TJ, Peacock JH. The 5 Rs of radiobiology. *Int J Radiat Biol* 1989; 56: 1045-8.
16. Withers HR. The four R's of radiotherapy. *Adv Radiat Biol* 1975; 5: 242-7.
17. Suit HD. Potential for improving survival rates for the cancer patient by increasing the efficacy of treatment of the primary lesion. *Cancer* 1990; 50: 1227.
18. Suit HD, Westgate SJ. Impact of improved local control on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 453.
19. Bentzen SM, Overgaard J. Clinical normal-tissue radiobiology. In: Current Radiation Oncology. vol. 2, red. Tobias JS, Thomas PR. Arnold 1996; 37-67.
20. Maciejewski B. Tolerancja zdrowych tkanek w radioterapii nowotworów. Skrypt. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Gliwice 1991.
21. Steel GG. The radiobiology of tumours. In: Basic Clinical Radiobiology. Red. GG Steel, 2. wyd., Arnold, Londyn 1997; 152-62.
22. Fowler JF. Brief summary of radiobiological principles in fractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2: 16-21.
23. Thames HD, Hendry JH. Fractionation in Radiotherapy. Taylor and Francis, London 1987.
24. Withers HR, Peters LJ. Biologic Aspects of Radiation Therapy. In: Textbook of Radiotherapy. 3. wyd. red. GH Fletcher. Lea and Febiger, Philadelphia 1980; 138-42.
25. Withers HR. Biology of radiation oncology. In: Current Radiation Oncology. Red. JS Tobias, PRM Thomas, Vol. 1, Arnold, Londyn 1994; 14-5.
26. Denekamp J. Cell kinetics and radiation biology. *Int J Radiat Biol* 1986; 49: 357-80.
27. Milas L, Peters LJ. Biology of Radiation Therapy. In: Comprehensive Management of Head and Neck Tumors. Red. SE Thawley, WR Panje, JG Batsakis, RD Lindberg. W. B. Saunders Co, Philadelphia 1999; 99-123.
28. Steel GG. The Kinetics of Tumours. Oxford University Press, Oxford 1977.
29. Steel GG. Clonogenic cells and the concept of cell survival. In: Basic Clinical Radiobiology. Red. GG Steel. 2. wyd. Arnold, Londyn 1997; 40-1.
30. Thames HD, Withers HR, Peters LJ, et al. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 219-26.
31. Thames HD, Withers HR, Peters LJ. Tissue repair capacity and repair kinetics deduced from multifractionated or continuous irradiation regimens with incomplete repair. *Br J Cancer* 1984; 11 (Suppl. VI): 263-9.
32. Barton MB, Keane TJ, Gadalla T, Maki E. The effect of treatment time and interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1992; 23: 137-43.
33. Budihna I, Skrk J, Smid L, Furlan L. Tumor cell repopulation in the rest interval of split-course radiation treatment. *Strahlenther* 1980; 156: 402-8.
34. Hliniak A, Maciejewski B, Trott KR. The influence of the number of fractions, overall treatment time and field size on the local control of cancer of the skin. *Br J Radiol* 1983; 56: 596-8.
35. Keane TJ, Fyles A, O'Sullivan B, et al. The effect of treatment duration on local control of squamous cell carcinoma of the tonsil and carcinoma of the cervix. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2: 26-8.
36. Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott KR. The influence of the number of fractions and of overall treatment time on local control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 321-8.
37. Maciejewski B, Withers HR, Taylor JMG, Hliniak A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose-response and repopulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 831-43.
38. Overgaard J, Hjeltn-Hansen M, Vendelbo Johansen L, Andersen AP. Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx. *Acta Oncol* 1988; 27: 147-52.
39. Parsons JT, Bova FJ, Million RR. A re-evaluation of split-course technique for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1645-52.
40. Horiot JC, van den Bogaert W, Ang KK, et al. EORTC trials using radiotherapy with multiple fractions per day. A 1978-1987 survey. *Front Radiat Ther Oncol* 1988; 22: 141-61.
41. Kaanders JH, Van Daal WAJ, Hoogenraad WJ, Van der Kogel AJ. Accelerated fractionation radiotherapy for laryngeal cancer, acute, and late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 497-503.
42. Maciejewski B, Zajusz A, Pilecki B, Skłodowski K, et al. Escalated hyperfractionation and stimulation of acute mucosal reaction in radiotherapy for head and neck cancer of the oral cavity and oropharynx. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2: 54-7.
43. Peters LJ, Ang KK. The role of altered fractionation in head and neck cancers. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2: 180-94.
44. Bentzen SM, Thames HD. Overall treatment time and tumor control dose for head and neck tumors: the dog-leg revisited. *Radiother Oncol* 1992; 25: 134-44.
45. Taylor JMG, Withers HR. Influence of selection bias on dose-time analysis: a theoretical investigation. *Radiother Oncol* 1996; 34: 259-70.
46. Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, et al. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother Oncol* 1990; 19: 219-35.
47. Dorr W. The three A's of normal tissue repopulation: acceleration, asymmetry loss, and abortive divisions. *Radiother Oncol* 1996; 40 (Suppl. 1): S28.
48. Trott KR, Kummermehr J. The time factor and repopulation in tumors and normal cells. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3: 115-25.
49. Withers HR. Treatment-induced accelerated human tumour growth. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3: 135-43.
50. Maciejewski B. Kierunki rozwoju radioterapii: szara (GRAY) czy błękitna (BLUE) perspektywa? *Nowotwory* 1997; 47: 467-82.
51. Horsman MR, Overgaard J. The oxygen effect. In: Basic Clinical Radiobiology. Wyd. 2. Red. GG Steel. Arnold, Londyn 1997; 132-40.
52. Tumor Hypoxia – Patophysiology, Clinical Significance and Therapeutic Perspectives. Red. P. Vaupel, DK Kelleher. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1999.
53. Withers HR. Cell cycle redistribution as a factor in multifraction irradiation. *Radiol* 1975; 114: 199-202.



54. Suit HD, Skates S, Taghian A, et al. Clinical implications of heterogeneity of tumor response to radiation therapy. *Radiother Oncol* 1992; 2: 251-60.
55. Grau C, Overgaard J. Significance of haemoglobin concentration for treatment outcome. In: *Medical Radiology: Blood Perfusion and Micro-environment of Human Tumours*. Red. M. Mols, P. Vaupel. Heidelberg, Springer-Verlag 1998; 101-12.
56. Skladowski K, Tarnawski R, Maciejewski B, Wygoda A, Ślosarek K. Clinical radiobiology of glottic T1 squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 101-6.
57. Tarnawski R, Skladowski K, Maciejewski B. Prognostic value of hemoglobin concentration in radiotherapy for cancer of supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 1007-11.
58. Van Acht MJ, Hermans J, Boks DE, et al. The prognostic value of hemoglobin and a decrease in hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1992; 23: 229-35.
59. Thames HD. On the origins of dose fractionation regimens in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2: 3-9.
60. Ang KK. Head and Neck Tumors. In: *Clinical Radiation Oncology*. Red. LL Gunderson, JE Tepper. Churchill Livingstone, New York 2000; 424-8.
61. Ang KK, Kaanders JH, Peters LJ. Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Indications and Techniques. Lea and Febiger, Philadelphia 1994.
62. Fletcher GH. *Textbook of Radiotherapy*. 3 wyd. Lea and Febiger, Philadelphia 1980.
63. Goleń M, Skladowski K, Maciejewski B. Comparative estimation of cure rates for supraglottic and glottic cancer in radiotherapy. *Neoplasma* 1999; 46: 66-71.
64. Sessions RB, Harrison LB, O'Malley BB. Early Cancer of the Larynx. In: *Head and Neck Cancer. A Multidisciplinary Approach*. Red. LB Harrison, RB Sessions, WK Hong. Lippincott-Raven, Philadelphia 1999; 481-509.
65. Skołyszewski J, Reinfuss M, Kowalska T. Wyniki teleradioterapii raka krtani. *Nowotwory* 1988; 38: 119-27.
66. Clayman GL, Frank DK, Garden AS, Hong WK, O'Malley BB. Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Larynx. In: *Head and Neck Cancer. A Multidisciplinary Approach*. Red. LB Harrison, RB Sessions, WK Hong. Lippincott-Raven, Philadelphia 1999; 511-27.
67. Clayman GL, Weber RS, O'Malley BB. Cancer of the Hypopharynx and Cervical Esophagus. In: *Head and Neck Cancer. A Multidisciplinary Approach*. Red. LB Harrison, RB Sessions, WK Hong. Lippincott-Raven, Philadelphia 1999; 529-71.
68. Dicker AP, Harrison LB. Oropharyngeal Cancer. In: *Textbook of Radiation Oncology*. Red. SA Leibel, TL Phillips. WB Saunders Co, Philadelphia 1998; 431-56.
69. Emami B. Oral cavity. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Wyd. 3. Red. CA Perez, LW Brady. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998; 981-1002.
70. Emami B i Spector JG. Hypopharynx. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Wyd. 3. Red. CA Perez, LW Brady. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998; 1047-68.
71. Garden AS, Morrison WH, Ang KK. Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. In: *Clinical Radiation Oncology*. Red. LL Gunderson, JE Tepper. Churchill Livingstone, New York 2000; 485-503.
72. Hsu I-Ch, Phillips TL. Oral Cavity Cancer. In: *Textbook of Radiation Oncology*. Red. SA Leibel, TL Phillips. WB Saunders Co, Philadelphia 1998; 457-76.
73. McLaughlin MP, Mendenhall WM, Million RR, et al. Oral Cavity Cancers. In: *Clinical Radiation Oncology*. Red. LL Gunderson, JE Tepper. Churchill Livingstone, New York 2000; 428-53.
74. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, et al. Larynx. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Wyd. 3. Red. CA Perez, LW Brady. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998; 1069-93.
75. Morrison WH, Garden AS, Ang KK. Oropharyngeal Cancer. In: *Clinical Radiation Oncology*. Red. LL Gunderson, JE Tepper. Churchill Livingstone, New York 2000; 454-71.
76. Mucha A, Skladowski K, Przeorek W, Wygoda A, Sęsiadek W. Ocena wyników skojarzonego leczenia chorych na raka krtani w materiale klinicznym Instytutu Onkologii w Gliwicach w latach 1994-96. *Materiały Zjazdowe Międzynarodowego Sympozjum Stan obecny i przyszłość onkologii w otolaryngologii*, Poznań, 22-24 czerwca 2000, ref. 96.
77. Mucha A, Skladowski K, Wygoda A, Sęsiadek W, Goleń M, Przeorek W. Samodzielna radioterapia chorych na raka krtani w materiale klinicznym Instytutu Onkologii w Gliwicach w latach 1990-96. *Otolaryngol Pol* 2000; 54 (Supl. 31): 40-4.
78. Perez CA. Tonsillar Fossa and Faucial Arch. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Wyd. 3. Red. CA Perez, LW Brady. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998; 1003-32.
79. Phillips TL i Fu KK. The Larynx. W „Textbook of Radiation Oncology” wyd. pod red. S. A. Leibela i TL Phillipsa, WB Saunders Co, Philadelphia 1998; 497-512.
80. Pudełek K, Gliński B, Nowak-Sadzikowska J, Skołyszewski J. Rola radioterapii w leczeniu chorych na raka krtaniowej części gardła. *Nowotwory* 2000; 50: 129-33.
81. Sas-Korczyńska B. Analiza przyczyn niepowodzenia leczenia u chorych na raka krtani po całkowitym wycięciu krtani i pooperacyjnej radioterapii. *Nowotwory* 1998; 48: 643-62.
82. Sheldon JM i Zelefsky MJ. Hypopharyngeal Cancer. In: *Textbook of Radiation Oncology*. Red. SA Leibel, TL Phillips. WB Saunders Co, Philadelphia 1998; 477-96.
83. Shah JP, Zelefsky MJ, O'Malley BB. Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. In: *Head and Neck Cancer. A Multidisciplinary Approach*. Red. LB Harrison, RB Sessions, WK Hong. Lippincott-Raven, Philadelphia 1999; 411-44.
84. Simpson JR, Marks JE. Base of Tongue. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Wyd. 3. Red. CA Perez, LW Brady. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998; 1033-46.
85. Bentzen SM. Radiobiological considerations in the design of clinical trials. *Radiother Oncol* 1994; 32: 1-11.
86. Bentzen SM. Dose-response relationships in radiotherapy. In: *Basic Clinical Radiobiology*. Wyd. 2. Red. GG Steel. Arnold, Londyn 1997; 78-86.
87. Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al. ASTRO plenary: interfraction interval is a major determinant of late effects, with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of upper respiratory and digestive tracts: results from Radiation Therapy Oncology Group Protocol 83-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 1191-5.
88. Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, Isaacs JrJH, Million RR. Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 649-58.
89. Suwinski R, Taylor JMG, Withers RH. The effect of heterogeneity in tumor cell kinetics on radiation dose-response. An explanatory investigation of a plateau effect. *Radiother Oncol* 1999; 50: 57-66.
90. Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer* 1985; 55: 2086-95.
91. Fu KK, Pajak TF, Marcial V, et al. Late effects of hyperfractionated radiotherapy for advanced head and neck cancer: Long-term follow-up results of RTOG 83-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 577-88.
92. Wendt CD, Peters LJ, Ang KK, et al. Hyperfractionated radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1057.
93. Gonzales D, Breur K, Van der Schueren E. Preliminary results in advanced head and neck cancer with radiotherapy multiple fractions a day. *Clin Radiol* 1980; 31: 417-421.
94. Svoboda V. Accelerated fractionation: The Portsmouth experience 1971-84. In: *Proceedings of Varian's Fourth European Clinac Users Meeting, Malta, May 25-26, 1984*. Zug, Switzerland, Varian 1984; 70.
95. Nguyen T, Demange L, Froissart D. Rapid hyperfractionated radiotherapy. Clinical results in 178 advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer* 1985; 56: 16-9.
96. Peracchia JT, Salti C. Radiotherapy with thrice-a-day fractionation in a short overall time. Clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 99-104.
97. Fowler JF. Intervals between multiple fractions per day. *Acta Oncol* 1988; 27: 181-3.
98. Thames HD, Ang KK, Steward FA, et al. Does incomplete repair explain the apparent failure of the basic LQ model to predict spinal cord and kidney responses to low doses per fraction? *Int J Radiat Biol* 1988; 54: 13-9.



99. Pinto LHJ, Canary PCV, Araujo CMM i wsp. Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in Stages II and IV oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 557.
100. Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 259-67.
101. Datta NR, Choudhry AD, Gupta S. Twice-a-day versus once-a-day radiation therapy in head and neck cancer (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 132.
102. Lamb DS, Spry NA, Gray AJ, et al. Accelerated fractionation radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1990; 18: 107-16.
103. Sanchiz F, Milla A, Torner J, et al. Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1347-50.
104. Horiot JC, Bontemps P, Van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997; 44: 111-21.
105. Wang CC. Local control of oropharyngeal carcinoma after two accelerated hyperfractionation radiation therapy schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 1143-6.
106. Ang KK, Peters LJ, Weber RS. Concomitant boost radiotherapy schedule in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1339-45.
107. Saunders MJ, Dische S, Grosch EJ. Experience with CHART. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 871-8.
108. Cummings BJ, O'Sullivan B, Keane T, et al. 5-year results of 4 week/twice daily radiation schedule – The Toronto Trial. *Radiother Oncol* 2000; 56 (Suppl. 1): S8.
109. Denham JW, Poulsen M, Lamb DS, et al. The TROG 91.01 randomized controlled trial addressing the question of accelerated fractionation. *Radiother Oncol* 2000; 56 (Suppl. 1): S7.
110. Dische SA, Saunders M, Barret A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 123-36.
111. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 7-16.
112. Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 1984; 23: 379-91.
113. Skłodowski K, Law MG, Maciejewski B, Steel GG. Planned and unplanned gaps in radiotherapy: the importance of gap position and gap duration. *Radiother Oncol* 1994; 30: 109-20.
114. Wall TJ, Peters LJ, Brown BW, et al. Relationship between lymph nodal status and primary tumor control probability in tumors of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1895-902.
115. Maciejewski A, Rembielak A, Skłodowski K. Impact of radical or non-radical surgery combined with postoperative radiotherapy of the oral cavity cancer on treatment outcome. *Eur J Cancer* 1999; 35 (Suppl. 4): S166.
116. Namysłowski G, Trybalska G, Ścierański W. Nowotwory złośliwe jamy ustnej i części ustnej gardła w materiale II Katedry i Kliniki Laryngologii Śląskiej AM w Zabrze. *Otolaryngol Pol* 2000; 54 (Supl. 31): 280-5.
117. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231-41.
118. Jackson SM, Weir LM, Hay JH, et al. A randomized trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; 43: 39-46.
119. Cummings BJ, Keane T, Pintille M, et al. A prospective randomized trial of hyperfractionated versus conventional once daily radiation for advanced squamous cell carcinomas of the larynx and pharynx (abstract). *Radiother Oncol* 1996; 40 (Suppl 1): 305.
120. Ang KK. Altered fractionation trials in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 1998; 8: 230-6.
121. Dische SA; Warburton MF; Jones D. The recording of morbidity related to radiotherapy. *Radiother Oncol* 1989; 16: 103-8.
122. Overgaard J, Sand Hansen H, Overgaard M, et al. Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy in head and neck carcinoma. Experience from the Danish Head and Neck Cancer Study. In: Kogelnik HD, Sedlmayer F, editors. *Progress in Radio-Oncology VI*, Bologna: Monduzzi Editore, 1998; 743-52.
123. Pierce GB, Speers WC. Tumours as caricatures of the process of tissue renewal: prospects for therapy by directing differentiation. *Cancer Res* 48: 1996-2004, 1989.
124. Maciejewski B, Withers RH, Taylor JMG, Hliniak A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx. Part 2. Normal tissue responses: acute and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 101-11.
125. Skłodowski K, Maciejewski B, Goleń M, et al. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer – report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 2000; 55: 101-10.

Przypisy

- ¹ W celu uniknięcia częstego powtarzania *kontrolowane badanie kliniczne* zastąpiono je potocznym określeniem *trial*;
- ² $\gamma_n \rightarrow \Delta D/D=0,01$;
- ³ efektywny wzrost dawki należy rozumieć jako tę część przyrostu dawki promieniowania, której efekt letalny nie jest zrównoważony przez repopulację i inne mechanizmy radiobiologiczne odpowiedzi nowotworu na napromienianie.

Adres do korespondencji

doc. dr hab. med. **Krzysztof Skłodowski**
 I Klinika Radioterapii
 Centrum Onkologii – Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 Oddział w Gliwicach
 Wybrzeże Armii Krajowej 15
 44-101 Gliwice
 tel./faks 0 (prefiks) 32 278 83 28
 e-mail: sklodowski@io.gliwice.pl

